



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

COLISTIMETAT DE SODIU

INDICAȚIA:

Abordarea terapeutică a infecțiilor pulmonare cronice cauzate de Pseudomonas aeruginosa, la pacienții cu fibroză chistică (FC), cu vârsta de cel puțin 6 ani

Data depunerii dosarului

05.03.2018

Număr dosar

22319

PUNCTAJ:69



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Colistimetat de sodiu
- 1.2. DC: Colobreathe 1662500 UI
- 1.3. Cod ATC: J01XB01
- 1.4. Data eliberării APP: 13.02.2012
- 1.5. Detinatorul de APP: Teva Pharmaceuticals SRL-Romania
- 1.6. Tip DCI: nou
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	capsule cu pulbere de inhalat
Concentrația	1662500 UI
Calea de administrare	inhalatorie
Mărimea ambalajului	Cutie cu 7 blistere OPA/Al/PVC x8 capsule +inhalator de pulbere Turbospin (3 ani)

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	4295,57 Lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	76,70 Lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Colobreathe:

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
Colobreathe este indicat în abordarea terapeutică a infecțiilor pulmonare cronice cauzate de Pseudomonas aeruginosa, la pacienții cu fibroză chistică (FC), cu vârsta de cel puțin 6 ani.	Adulți și copii cu vârsta de cel puțin 6 ani A se inhala o capsulă, de două ori pe zi. Intervalul dintre administrările dozei trebuie să se apropie cât mai mult posibil de 12 ore.		-	Eficacitatea Colobreathe a fost demonstrată într-un studiu desfășurat pe durata a 24 de săptămâni. Tratamentul poate fi continuat atât timp cât medicul consideră că pacientul obține beneficii clinice de pe urma administrării acestuia.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu se consideră necesară nicio modificare a dozei .

Insuficiență hepatică

Nu se consideră necesară nicio modificare a dozei .

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea utilizării Colobreathe la copiii cu vârsta sub 6 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Medicamentul cu DCI Colistimetat de sodiu a fost evaluat de autoritatea competentă franceză, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 24 iulie 2013: „indicat în abordarea terapeutică a infecțiilor pulmonare cronice cauzate de *Pseudomonas aeruginosa*, la pacienții cu fibroză chistică (FC), cu vârsta de cel puțin 6 ani.”.

Colistimetat de sodiu prezintă un beneficiu terapeutic **moderat** iar Comisia de Transparență considera că serviciul medical prestat de Colobreathe nu este suficient pentru a justifica rambursarea.

2.2. NICE

Pe site-ul National Institute for Health and Care Excellence (NICE) a fost publicat raportul cu nr. [TA276] din data de 27 martie 2013 pentru medicamentul colistimetat de sodiu care este recomandat ca o opțiune pentru tratarea infecției pulmonare cronice cauzată de *Pseudomonas aeruginosa* la persoanele cu fibroză chistică numai dacă:

- Pacienții beneficiază de colistimetat de sodiu în administrare continuă, iar dacă nu îl tolerează în formă sa nebulizată ar trebui luată în considerare terapia cu tobramicină și
- producătorul oferă colistimetat de sodiu cu reducerea convenită ca parte a schemei de acces a pacientului la îngrijirea primară, secundară și terțiară în NHS.

2.3. SMC

Nu a fost publicat raport de evaluare.

2.4. GB-A/IQWIG

Nu este publicat raportul de evaluare.

2. EFICACITATEA CLINICĂ

Studiul clinic de fază 3 a fost un studiu randomizat, deschis, cu un comparator activ, în care s-a urmărit compararea eficacității colistimetatului de sodiu 1662500 UI pulbere inhalatorie cu cea a tobramicinei 300 mg/5 ml soluție inhalatorie pentru nebulizare, la 380 de subiecți cu fibroză chistică diagnosticată, agravată de o infecție pulmonară cronică cu *Pseudomonas aeruginosa*. Subiecții aveau vârsta de minimum 6 ani și au prezentat un FEV1 % prezis de 25-75%. De asemenea, a fost necesar ca anterior randomizării, în perioada de preselecție, toți subiecții să fi



Încheiat cu succes două cicluri cu administrare prin nebulizare de soluție de tobramicină. Subiecții au fost randomizați pentru li se administra fie o capsulă Colobreathe 1662500 UI colistimetat de sodiu, de două ori pe zi, fie 300 mg de tobramicină, de două ori pe zi. Trebuie reținut faptul că tratamentul nu a fost întrerupt atunci când pacienților li s-a administrat concomitent terapie parenterală cu substanțe active antibacteriene. Eficacitatea a fost evaluată prin modificarea la nivelul FEV1 % prezis comparativ cu valoarea înregistrată la intrarea în studiu, după perioada de tratament de 24 de săptămâni. 7 Rezultatele la nivelul populației în intenție de tratament (Intent-To-Treat - ITT) cu privire la criteriul principal de evaluare al eficacității, sunt prezentate mai jos:

Modificare la nivelul FEV1 (% prezis) de la intrarea în studiu, în Săptămâna 24 (populația de tip ITT)

Grup pacienți	Colobreathe (medie)	Tobramicină (medie)	Diferență în tratamentul modificat	ÎI 95%
Toți pacienții utilizându-se LOCF	-0,90 (n=183)	0,35 (n=190)	-0,97	-2,74, 0,86
Pacienți care au încheiat tratamentul	0,39 (n=153)	0,78 (n=171)	-0,29	-2,21, 1,71

Datele cu privire la criteriul principal de evaluare al eficacității, modificarea valorii FEV₁ % prezis, nu sunt distribuite normal. Diferența dintre tratamentul ajustat și intervalul de încredere de 95% au fost transformate la loc pe baza datelor transformate din jurnal. Populația de tip ITT a exclus pacienții care au fost tratați, dar care nu au demonstrat nicio dovadă de infecție cronică.

4. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚĂRILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul colistimetat de sodiu, este rambursat în 15 state membre ale Uniunii Europene în procent de 100%: Austria, Belgia, Bulgaria, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Irlanda, Luxemburg, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia, Marea Britanie.

5. DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTULUI

Solicitantul a propus Tobramycinum drept comparator relevant, conform OMS 861/2014 actualizat. În vederea efectuării calculului costurilor terapiei a fost utilizat prețul medicamentelor publicat în CaNaMed versiunea publicată la 21 noiembrie 2018.

Acesta se regăsește pe lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, în Sublista B, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 50% din prețul de referință.

Tobramycinum **respectă** condițiile prevăzute în OMS 861/2014 privind definiția comparatorului.

Colistimetat de sodiu (DC Colobreathe)



Colobreathe 1662500 UI (**Teva BV-Olanda**) este comercializat cutie cu 7 blistere X 8 capsule + inhalator de pulbere, fiecare capsulă conține 1662500 UI, echivalentul a colistimetat de sodiu aproximativ 125 mg, care are un preț cu amănuntul maximal cu TVA 4295,57 lei.

Conform RCP-ului **Colobreathe** este recomandat a se inhala o capsulă, de două ori pe zi. Intervalul dintre administrările dozei trebuie să se apropie cât mai mult posibil de 12 ore. Eficacitatea Colobreathe a fost demonstrată într-un studiu desfășurat pe durata a 24 de săptămâni. Tratamentul poate fi continuat atât timp cât medicul consideră că pacientul obține beneficii clinice de pe urma administrării acestuia.

Costul anual al terapiei unui singur pacient cu produsul având DCI **Colistimetat de sodiu** este de **25771,2 lei** (76,70x2x24x7).

Tobi R (Novartis Pharma GMBH-Germania) (Tobramycinum) este comercializat în cutie x 4 plicuri, fiecare plic conține 7 fiole x 5 ml soluție de inhalat prin nebulizator, o fiolă a 5ml conține 300 mg tobramicină ca doză unică, care are un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 3583.41 lei.

Conform RCP, doza recomandată pentru adulți și copii este de o fiolă de două ori pe zi timp de 28 de zile. Intervalul între doze trebuie să fie cât mai aproape de 12 ore și nu mai scurt de 6 ore. După 28 de zile de tratament cu TOBI, pacienții trebuie să facă o pauză în următoarele 28 de zile. Trebuie repetat un nou ciclu de 28 zile de tratament și 28 zile de pauză. Siguranța și eficacitatea medicamentului au fost evidențiate prin studii clinice controlate și deschise, desfășurate pe perioade de până la 96 de săptămâni (12 cicluri).

Costul anual al terapiei cu **Tobi R 300 mg/5 ml** este de **42997.92 lei** (127.97x2x28x6).

Din compararea costurilor celor două terapii, pe aceeași perioadă (1 an), se constată că colistimetat de sodiu generează economii bugetare (40,06%) comparativ cu tobramicinum, având deci impact bugetar negativ față de acest comparator.

Conform O.M.S 861/2014, modificat și completat prin O.M.S. 487/2017 costul terapiei este prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic. Costul terapiei se face pentru aceeași concentrație, formă farmaceutică sau cale de administrare cu cea a comparatorului, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, costul terapiei se face raportat la **medicamentul generic cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării**, astfel ca medicamentul Tobi R *respectă definiția comparatorului*.

6. PUNCTAJUL OBȚINUT

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS - BT 1 –beneficiu moderat	7	
1.2. NICE/SMC – recomandare fara restricții comparativ cu RCP	15	
1.3. IQWIG/GBA-nu are raport de evaluare	0	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 15 țări	25	
3. Costurile terapiei – impact bugetar negativ față de Tobi R	30	
TOTAL PUNCTAJ		69 puncte



7. CONCLUZII

Conform O.M.S. 387/2015 care modifică și completează O.M.S. 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI colistimetat de sodiu pentru indicația** „tratamentul infecțiilor pulmonare cronice cauzate de *Pseudomonas aeruginosa*, la pacienții cu fibroză chistică (FC), cu vârsta de cel puțin 6 ani ” întrunește punctajul de **admitere condiționată** în **Lista** care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI colistimetat de sodiu având indicația „tratamentul infecțiilor pulmonare cronice cauzate de *Pseudomonas aeruginosa*, la pacienții cu fibroză chistică (FC), cu vârsta de cel puțin 6 ani”.

Raport finalizat la data de : 23.09.2019

Șef DETM

Dr. Farm .Pr. Felicia Ciulu-Costinescu